

THÈSE

POUR LE

715

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PERNIN Jacques

né le 20 Juillet 1941 à LEVALLOIS-PERRET (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

1967

VARIATION DE L'ASCORBÉMIE APRÈS ADMINISTRATION ORALE DE VITAMINE C

INTÉRÊT DE L'ENROBAGE PAR L'ACÉTOPHTALATE DE CELLULOSE

Président : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur

Éditions DANPEX

21, rue de la Grange-aux-Belles - PARIS-X^e



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549003_0037

Année 1967

N°

T H E S E
pour le
D O C T O R A T e n M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)
par

PERNIN Jacques
né le 20 Juillet 1941 à LEVALLOIS-PERRET (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

1967

VARIATION DE L'ASCORBEMIE APRES ADMINISTRATION ORALE DE VITAMINE C
INTERET DE L'ENROBAGE PAR L'ACETOPHTALATE DE CELLULOSE

Président : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur

Editions DANPEX

21, rue de la Grange-aux-Belles - PARIS X°

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.)
BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.) CHEYMOL(J.),
DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD(H.), GAUDART d'ALLAINES(F.de), GENNES (L.de)
GIROUD(A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.)
LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.),
MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY RADOT,
PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIÈVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.),
STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES :

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports..	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS(H)
-	COUJARD (R.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)

MM.

Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
"	KUSS (R.)
"	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
"	BRICAIRE (H.)
"	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
"	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie Pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	(DEJOURS (P.)
	(SCHERRER (J.)
	(KELLERSHOHN (L.)
	(GOUGEROT (L.)
Physique médicale	(ROUCAYROL (J.Cl.)
	(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)

MM.

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-	BAUMANN (J.)
(Cochin	LEGER (L.)
Cliniques Chirurgicales	PATEL (J.)
(Hôtel-Dieu	GOSSET (J.)
(Saint-Antoine	SICARD (A.)
(Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
(Tenon	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique Chirurg. orthopédique & traumatologique (Cochin)	PADOVANI (P.)
- - - (Foch) ..	CAUCHOIX (J.)
- - - (Beaujon)	FÈVRE (M.)
Clinique de Chirurgie infantile & orthop.(Enfants-Malades)	DUBOST (Ch.)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de Chirurgie thoracique (Laënnec)	DUPERRAT (F.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste Anne)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..	DEPARIS (M.)
(Bicêtre	MILLIEZ (P.)
(Broussais	N...
(Cochin	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales	DREYFUS (G.)
(Hôtel-Dieu	CONTE (M.)
(Pitié	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
(Saint-Antoine	DEBRAY (Ch.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	MARIE (J.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale	JUSTIN-BESANÇON (L.)
(Enfants-Malades)	DEROT (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies	DAVID (M.)
métaboliques (Hôtel-Dieu)	GARCIN (R.)
Clinique néphrologique (Necker)	LACOMME (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	MERGER (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	VARANGOT (J.)
(Baudelocque	OFFRET (G.)
Cliniques obstétricales	BREGEAT (P.)
(Saint-Antoine	AUBRY (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	THIEFFRY (S.)
- - - (Cochin)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture	
(Saint-Vincent de Paul) ..	

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)...	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R-Poincaré) ..	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) .	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	(BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(CAROLI (J.)
	(DREYFUS (B.)
	(GROSSIORD (A.)
Médecine	(LAMBLING (A.)
	(LAUNAY (Cl.)
	(PAYET (M.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.)
	(ROYER (P.)
	(KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	(MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.)
	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (G.)
	(GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DÉTACHÉS

DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la	(
Bibliothèque	(
Conservateur du Musée d'Histoire	{ M. le Docteur HAHN (A.)
de la Médecine	(
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
	{ LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	{ Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

VARIATIONS DE L'ASCORBEMIE APRES ADMINISTRATION ORALE DE VITAMINE C

INTERET DE L'ENROBAGE PAR L'ACETOPHTALATE DE CELLULOSE

-oOo-

- A ma Fiancée

- A mes Parents

- A mes Amis

à Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

que nous remercions du grand honneur qu'il
nous fait en acceptant de présider cette
thèse.

à Monsieur le Professeur Serge BONFILS

qui nous a inspiré ce travail et nous a
aidé de ses précieux conseils.

En témoignage de notre reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

Depuis l'importante découverte de SZENT-GYORGI, de très nombreux ouvrages ont été consacrés à l'étude de l'acide ascorbique.

Néanmoins, il nous a paru intéressant de revenir sur quelques aspects particuliers de ce vaste domaine.

Nous nous sommes limités à l'étude de l'ascorbémie, de ses variations spontanées et après administration orale de Vitamine C.

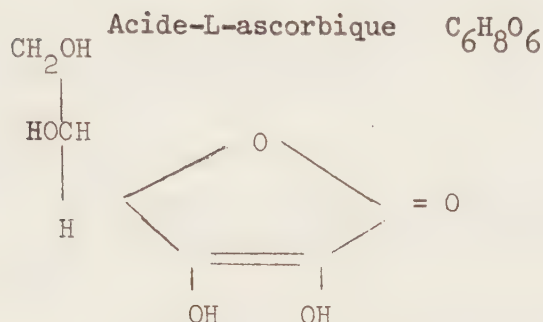
Notre deuxième partie sera consacrée à l'étude de l'ascorbémie induite par une Vitamine C enrobée à l'acétophtalate de cellulose qui constitue un enrobage nouveau, entérosoluble, dont nous examinerons les propriétés et l'intérêt.

Ière P A R T I E

ACIDE ASCORBIQUE et ASCORBEMIE

1° - RAPPEL de QUELQUES PROPRIETES BIOLOGIQUES

a) Formule :



Le groupe important est le groupe diénol qui, par oxydation, se transforme de façon irréversible en deux fonctions cétones.

La vitamine C est indispensable à l'homme qui ne peut la synthétiser.

Les besoins sont variables :

Ex : 35 mg chez l'enfant de 3 ans

150 mg chez la femme qui allaite

L'avitaminose a été beaucoup étudiée. Elle se manifeste chez l'adulte par le scorbut et chez l'enfant par la maladie de BARLOW-MOLLER. Dans nos régions, elle se manifeste surtout sous forme d'hypovitaminoses caractérisées par :

- fatigabilité
- céphalée
- anémie
- troubles digestifs divers.

b) Absorption :

Nous résumerons ici une série de travaux qui montrent que l'absorption de la vitamine C se fait au niveau de l'intestin grêle.

1. Transit gastrique

La vitamine C étant stable en milieu acide, le transit gastrique n'entraîne normalement que peu de perte.

Par contre, s'il existe une hypo ou une achlorhydrie (cancer gastrique, anémie pernicieuse) la plus grande partie de l'acide ascorbique est détruite.

Cette observation a été faite par STEPP (39) et confirmée par ABT, CHINN et FARMER (13) qui ont montré qu'en cas d'achlorhydrie, l'ascorbémie était toujours basse et qu'il était impossible de l'élever malgré une riche invitamination.

2.- Transit intestinal

De très nombreuses observations démontrent que l'avitaminose C est très fréquente au cours des entérites chez les adultes et les enfants.

Les expériences de SILVA sur le cobaye ont prouvé que l'acide ascorbique est absorbé de façon élective par l'intestin grêle.

LUDDEN a observé qu'un apport quotidien de 700 mg de Vitamine C per os ne pouvait assurer une vitaminisation normale à des sujets dont une portion importante du grêle avait été réséquée.

Au total, l'acide ascorbique est absorbé au niveau de l'intestin grêle.

Il est possible néanmoins qu'une certaine portion des ingesta soit détruite au cours du transit digestif même chez le sujet normal.

Enfin, si l'accord est fait sur le lieu de l'absorption, son mécanisme reste encore discuté.

c) Charge tissulaire et stockage

De nombreux travaux, en particulier ceux de MM. GIROUD et RATSINAMANGA (14) ont montré qu'il existait, pour chaque tissu, une charge d'acide ascorbique à peu près la même pour toutes les espèces, que l'on peut qualifier de normale. Cette charge normale semble correspondre à un état fonctionnel "optimum".

Mais certains tissus ou organes sont plus riches que les autres en vitamine C et semblent ainsi stocker cette vitamine. Ce sont :

- testicules
- corps jaune
- corticosurrénales
- cellule acidophile du lobe antérieur de l'hypophyse.

d) Excrétion

La vitamine C est éliminée par le rein et est fonction de la charge sanguine.

Comme le montrent les travaux de TAYLOR et FAULKNER l'ascoburie ne s'accroît notablement que lorsque l'ascorbémie atteint 13 à 14 mg $\text{°}/_{\text{°°}}$.

Ceci correspond à une surcharge.

Normalement, l'organisme n'élimine par le rein que la vitamine C en excès.

Cette élimination se fait par un processus de filtration-résorption.

Ainsi, trois facteurs peuvent intervenir dans le déterminisme de l'excrétion urinaire :

- le taux sanguin
- la qualité de la filtration glomérulaire
- la possibilité de réabsorption des tubes urinifères.

Quant à l'excrétion fécale, elle est pratiquement nulle 0,005 g/jour sauf en cas de lésion ou troubles fonctionnels du grêle.

e) Rôle physiologique de la vitamine C

L'acide-L-Ascorbique joue un rôle important dans l'organisme, c'est en effet un oxydo-réducteur qui joue un rôle de vecteur d'hydrogène (36).

Il se produirait un équilibre entre l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique.

L'acide ascorbique intervient dans la synthèse de la substance fondamentale et du collagène, ainsi que dans la formation

- des vaisseaux
- du cartilage
- de l'osséine
- de la dentine

Il contribue au bon fonctionnement des ostéoclastes, responsables de la calcification. Il intervient dans la formation de l'hémoglobine en améliorant la résorption du fer et stimule la maturation des érythrocytes.

Il joue enfin un rôle métabolique très important.

- Rôle glucidique en conditionnant l'utilisation du glucose.
- Rôle protidique en intervenant dans le métabolisme de certains acides aminés, en particulier la tyrosine.

Enfin, un rôle hormonal en permettant la synthèse des hormones corticosurrénales.

2° - ASCORBEMIE

a) Dosage

C'est en 1933 que VAN EEKELEN et ses Coll. (9) ont fait les premiers dosages d'ascorbémie.

Depuis, de très nombreuses méthodes ont été proposées. Parmi les principales, citons :

1° - Méthodes chimiques -

1. La Méthode de LUND et LIECK (28)

Dosage sur le sérum sanguin, au moyen du bleu de méthylène, après défécation des albumines par l'acide trichloracétique.

2. La Méthode d'EMMERIE et VAN EEKELEN (11)

Dosage sur le sang total au moyen du 2.4. Dichlorophénolindophénol après défécation par l'acide trichloracétique.

3. Méthode de FARMER et ABT (12)

Dosage sur le plasma, au moyen du 2.4. Dichlorophénolindophénol après défécation par l'acide métaphosphorique.

2° - Méthode colorimétrique et cinétique -

1. Méthode exposée dans l'ouvrage de P. MEUNIER et Y. RAOUL

Décoloration de l'Indophénol par l'acide ascorbique sanguin qui est lue à l'électrophotomètre de Meunier.

2. Méthode dérivée de ROE et KUTHER (33bis)

Le dérivé de l'acide déhydroascorbique et de la 2.4. dinitrophénylhydrazine donne, avec l'acide sulfurique, une coloration rougeâtre qui a des maxima d'absorption de 500 à 550 m μ et de 350 à 380 m μ et suit la loi de Beer.

Cette méthode fut utilisée par Mr. le Pr. BONFILS lors de son expérimentation que nous verrons plus loin.

b) Valeurs normales

D'une manière générale, les taux obtenus par les différents auteurs varient du simple au double parfois.

Les taux obtenus par la méthode du Bleu de Méthylène sont, en principe, faibles alors que ceux obtenus par la spectrophotométrie sont élevés.

Pour GIROUD, la Méthode au 2.4. dichlorophénol-indophénol semble donner les meilleurs résultats.

Il semble donc que l'on puisse retenir les chiffres suivants :

- taux normal entre 8 et 12 mg ‰
- subcarence entre 4 et 8 mg ‰
- carence au-dessous de 4 mg ‰

Il faut remarquer une chose :

Le dosage de l'acide ascorbique ne permet pas de diagnostiquer le scorbut. En effet, ce dernier n'apparaît que lorsque toutes les réserves de l'organisme sont épuisées. C'est donc un accident ultime.

c) Variations physiologiques

1. Les variations spontanées :

Elles sont exceptionnelles.

DIFS (8) a montré que les dosages répétés de l'acide ascorbique, au cours de la journée, montrent des variations de faible amplitude :

9 h	-	5 mg / ℓ
12 h	-	4,17 mg / ℓ
15 h	-	4,82 mg / ℓ

autre exemple :

{	11 Novembre	-	(9 h 30	9,88 mg / ℓ
			(16 h	9,62 mg / ℓ
{	13 Novembre	-	(9 h 30	10,92 mg / ℓ
			(16 h	9,88 mg / ℓ

- Chez la femme, certains auteurs comme MICKESSEN auraient noté des fluctuations en rapport avec le cycle menstruel.
- Par contre, de nombreux auteurs auraient constaté une baisse de l'ascorbémie chez la femme enceinte au 6ème mois, qui s'expliquerait pour THIERS (43) par la dilution sanguine de la gravidité.
- Enfin, la nourrice subit des pertes en Vitamine C proportionnelles à son débit laitier et c'est elle qui représente la femme saine dont l'ascorbémie est la plus basse (LUCHETTI - PITAKANEN).

2. Les variations saisonnières

Elles sont en rapport avec la pauvreté du régime en aliments frais l'hiver, ce qui fait baisser l'ascorbémie en cette saison, expliquant que le scorbut se rencontre plus fréquemment l'hiver.

Les variations sont telles que l'organisme arrive à se saturer en trois mois : Août, Septembre, Octobre, cependant qu'il épuise progressivement sa charge les autres mois de l'année.

d) Variation après administration de Vitamine C

Dans ce chapitre, nous étudierons les variations de l'ascorbémie en fonction de la voie d'administration : per os, en intra-musculaire et en intra-veineuse.

Avant cette étude, il est bon de rappeler deux définitions :

1° - L'ascorbémie de transit :

correspond aux variations de l'ascorbémie en fonction d'une charge vitaminique dans les heures qui suivent cette charge.

2° - L'ascorbémie de fond :

correspond à l'ascorbémie après 12 heures de jeûne, qui renseigne sur l'état de vitaminisation de l'organisme.

Nous reprendrons ici les recherches de DIFS (8) qui fournissent des renseignements intéressants sur cette ascorbémie de transit.

22 sujets témoins et malades divers reçoivent un régime pauvre en vitamine C.

L'ascorbémie est dosée d'heure en heure.

- sujets 1 à 4 : aucune surcharge

ce qui correspond en fait aux variations spontanées de l'ascorbémie au cours de la journée.

On retrouve une fois encore la remarquable fixité au cours de la journée.

- sujets 5 à 7 : Charge IM de 10 mg / kg de poids

l'ascorbémie augmente très rapidement, en flèche avec un clocher dès la première heure, encore net à la deuxième heure, avec ensuite une décroissance rapide.

- sujets 8 à 22 : Charge per os de 10 mg / kg de poids

légère élévation à la première heure, clocher habituellement net à la deuxième, troisième heure, puis décroissance progressive ensuite.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

(Tableau N° 1)

CATEGORIE	SUJET	DEPART	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	9 h	12 h
Aucune charge (Malades divers)	1	2,90	2,10	2,90	2,70	2,70		3,20	3,20	2,40
	2	0,80	0,80	1,10	0,50	0,50		0,50	0,80	0,80
	3	1,10	1,30	1,30	1,10	1,30		0,80	1,30	1,30
	4	4,50	4,50	4,50	5,30	4,50		4,80	4,80	4,80
Charge intra- musculaire (Malades divers)	5	2,10	9,60	8,80	6,10	3,50		3,50	3,20	3,20
	6	0,80	8,80	8,20	6,40	5,10		4,30	3,20	3,20
	7	1,10	10,40	9,30	7,70	6,60		4,90	3,60	3,60
Charge orale (Malades divers)	8	0,80	2,20	1,90	1,40	1,60		1,60	1,40	1,40
	9	1,60	5,50	9,30	7,90	6		5,50	6,30	5,80
	10	1,40	4,90	5,80	5,80	4,40		4,40	3,80	3,80
	11	1,10	2,70	5,30	3,60	3,60		3,30	3,20	2,20
	12	2,70	5,10	7,50	6,40	8,40				
	13	1,10	4,10	4,90	5,50	5,50		4,90	3,80	3
	14	5,10	1,30	13,60	13,80	8,50				
	15	3	6,30	6,30	7,90	8,20		5,50	5,50	4,00
	16	1,10	3	4,40	7,40	8,50		7,10	4,70	4,40
	17	1,30	4,30	6,10	6,40	7,40				
Charge orale (témoins)	18	6,60		17,50	16,40	14,20	15,10			
	19	9,30		19,20	19,70	16,70	15,20			
	20	8,50		20	14	11	11,20			
	21	11,50		15,90	18,10	15,30	14,80			
	22	1,60	1,60	1,90	3,30	4,70				

Tableau n° 1 : Evolution de l'ascorbémie en mg/l, au cours de la journée.
Spontanément et après invitamination per os et en intra-musculaire.

KASTLIN et SCHLESINGER, ont étudié l'ascorbémie de transit après injection intra-veineuse de Vitamine C.

Ils injectent 500 mg d'acide ascorbique directement. Cinq minutes plus tard, ils obtiennent des taux variant entre

45 et 90 mg ‰

mais décroissant très rapidement ensuite.

Pour l'ascorbémie de fond, les taux sont beaucoup plus stables et ne dépassent rarement 14 à 16 mg / l.

En effet, lors de l'épreuve de charge, une fois atteint le taux de saturation, le surplus est rapidement éliminé par les urines.

Ce qui prouve l'existence d'un seuil rénal aux environs de 14 à 16 mg / l. Au-delà de ce chiffre, l'augmentation urinaire augmente très vite par rapport à la dose administrée. (BROCH, BELSSONOFF, GIROUD et CHUC, FAULKNER et TAYLOR).

2ème P A R T I E

UN ENROBAGE NOUVEAU : L'ACETOPHTALATE DE CELLULOSE

1° - DESCRIPTION

Composé cellulosique proposé, pour la première fois, par HIATT en 1940 (20).

Il fut repris ensuite par MALN, EMERSON et HIATT en 1951 (29) pour être destiné à servir d'enrobage entérique.

Il est fabriqué actuellement à grande échelle par la EASTMAN KODAK COMPANY.

L'acétophtalate de Cellulose se présente sous forme de poudre blanche.

Il est préparé par réaction de l'anhydride phtalique sur la cellulose partiellement acétylée. Environ la moitié des fonctions alcools de la cellulose est acétylée, le quart estérifié par un des deux groupes acides de l'acide phtalique. Le deuxième groupe acide reste libre de former des sels.

L'acétophtalate de cellulose Eastman possède les caractéristiques suivantes :

- taux de phtalate en $C_8H_5O_3$ 30 à 40 %
- acide phtalique libre en $C_8H_6O_4$.. 6 % maximum
- taux d'acétyle en CH_3CO 17 à 22 %
- taux d'humidité 6 % maximum.

- Viscosité

La viscosité d'une solution à 15 % d'Acétophtalate Eastman dans de l'acétone contenant 0,4 % d'eau doit être comprise entre 50 et 90 centipoises à 25° C.

Les méthodes d'analyse ont été décrites par C.J. MALN, L.B. GENUNG et W. KUCHMY (30).

- Stabilité

L'acétophtalate de cellulose Eastman est relativement stable quand il est stocké dans un endroit frais et sec. Dans de mauvaises conditions de stockage, le produit s'hydrolyse lentement, ce qui a pour effet d'augmenter le taux d'acide phtalique libre et la

viscosité, tandis que le taux de phtalyle estérifié diminue. Le meilleur critère pour déterminer si le produit a conservé ses propriétés entériques est la mesure du taux de phtalyle estérifié et de la viscosité. Lorsque le taux de phtalyle estérifié a diminué de 30 % et la viscosité dépassé 90 centipoises, les essais de laboratoire indiquent qu'il s'écoule un certain temps avant que le comprimé enrobé ne se délite en milieu alcalin (bicarbonate).

- Solubilité

L'acétophtalate de cellulose est insoluble dans l'eau, les alcools, les hydrocarbures et leurs dérivés chlorés; il est soluble dans un certain nombre de cétones, esters, éthers cycliques. Voici une liste non limitative de ces milieux solvants :

- | | |
|---------------------------|--------------------------------------|
| - Acétone | - Acétate d'éthylglycol |
| - Méthyléthylcétone | - Monoacétate d'éthylène glycol |
| - Diacétone alcool | - Méthyl glycol |
| - Dioxane | - Méthanol/acétone : 1/1 |
| - Acétate de méthyle | - Méthanol/acétone : 3/1 |
| - Lactate d'éthyle | - Méthanol/benzène : 1/1 |
| - Acétate de méthylglycol | - Acétate d'éthyle/isopropanol : 1/1 |

- Plastifiants

On peut préparer des films d'acétophtalate de cellulose Eastman plus souples et plus résistants à l'eau en ajoutant un plastifiant à la solution. Parmi les plastifiants compatibles, on peut citer les produits suivants :

- Phtalate de méthyle
- Phtalate d'éthyle
- Ethylglycolate d'éthylphtalyle (Santicizer E-15)
- Triacétine
- Tripropionine
- Tartrate de butyle

2°- CARACTERISTIQUES D'UN REVETEMENT ENTEROSOLUBLE

Avant d'entreprendre l'étude de l'acétophtalate de cellulose, nous devons rappeler ici les quatre caractéristiques requises pour qu'un enrobage soit parfaitement entérosoluble :

- 1°) - être extrêmement insoluble dans les solutions acides
- 2°) - se dissoudre rapidement en milieu pancréatique, qu'il soit alcalin neutre ou légèrement acide.
- 3°) - posséder les propriétés requises pour former une couche d'enrobage uniforme et continue.
- 4°) - être ni toxique, ni irritant.

3°- ETUDE EXPERIMENTALE

a) - Toxicité

HAROLDS-C-HODGE (19), au cours d'une très vaste et très longue expérimentation, a étudié particulièrement le problème de la toxicité chronique de l'acétophtalate de cellulose.

Nous résumerons ici brièvement ses expériences.

1°) - Chez le rat :

Pendant un an, quatre groupes de rats ont reçu respectivement :

0 %	d'acétophtalate de cellulose.
5 %	
20 %	
30 %	

Il a alors étudié la croissance de ces divers lots d'animaux.

Celle-ci fut ralentie dans les régimes à 20 et 30 % d'acétophtalate.

L'auteur prouve que ces taux élevés dérangent quantitativement et mécaniquement l'absorption de nourriture. Mais aucune action toxique de l'acétophtalate de cellulose n'a été retrouvée chez le rat.

2°) - Chez le chien :

Il fut administré pendant un an à trois groupes de deux chiens, 1, 4 et 16 Kg d'acétophtalate de cellulose.

Pendant toute la durée de l'expérience, les chiens restèrent en excellente santé. Les autopsies, pratiquées systématiquement, n'ont montré aucun changement pathologique de conséquence.

b) - Résistance1° - In vitro
=====

Ce problème a été particulièrement étudié par MALIN, EMERSON et HIATT (29) et aussi par COUVREUR (6) grâce à qui nous pouvons reproduire ici l'expérimentation suivante :

Il utilisa le mélange suivant :

. acétate d'éthyl	42,5	g.
. alcool isopropyl	42,5	g.
. acétophtalate de cellulose	12	g.
. phtalate de diéthyl	13	g.

Il fut procédé à deux essais.

1. avec l'appareil de TRUNKEL-BRENNER
2. avec l'appareil de ERMEKA.

1 / Essai avec l'appareil de TRUNKEL-BRENNER

- a) Immersion en milieu gastrique artificiel pH 1,6 à 37°.

Des pilules de carbonate calcique, enrobées avec le mélange ci-dessus sont plongées dans le milieu gastrique pendant 8 heures.

Résultats

Aucun changement ne s'est produit, tous les noyaux étaient absolument intacts.

Aucun point de moindre résistance n'a été décelé.

Il fut jugé inutile de poursuivre l'essai au-delà de 8 heures.

(Il est à noter que certains auteurs ont testé la résistance jusqu'à 24 heures sans constater aucun changement).

- b) Immersion en milieu intestinal artificiel à pH 8,5

1. Dans un premier temps, les mêmes dragées que précédemment furent plongées 6 heures en milieu acide.

2. Dans un deuxième temps, elles furent plongées dans un bain alcalin à 37°.

Résultats :

La couche entérique, après 15 minutes s'est vue profondément attaquée sur toute sa surface. Cette désagrégation se présente sous forme d'une précipitation assez fixe adhérent par inertie à la surface du noyau que l'on détache facilement, en agitant un peu le milieu avec une baguette de verre.

Après 20 minutes, l'enrobage est totalement désagréé.

A partir de ce moment, la vitesse de délitescence du noyau est indépendante de la couche de revêtement. Elle est uniquement fonction des caractéristiques du noyau.

N.B.- Les auteurs rappellent qu'il s'agit d'un essai limite : maximum qui ne sera jamais atteint, in vivo, car la désagrégation se produit à l'abri de tout mouvement.

Si cette inertie retarde l'attaque de l'enrobage en milieu acide, elle la retarde également en milieu alcalin.

2 / Essai avec l'appareil d'ERMEKA

- 4 h. d'immersion -	bain acide pepsique	pH 1,6 :	2% de délitescence	
- 1 h.45	" "	pancréatique	pH 5 :100%	"
- 0 h.30	" "	" "	pH 8,5 :100 %	"

La dissolution en milieu pancréatique acide à pH 5 tend à prouver que la solubilité du produit n'est pas due uniquement à la réaction chimique du milieu, mais peut également se produire par le seul pouvoir enzymatique du suc intestinal indépendamment de son pH.

2° - In vivo

Nous rapporterons deux méthodes expérimentales :

- la méthode du traceur radioactif
- la méthode du noyau radio-opaque.

a) Méthode du traceur radioactif

Cette méthode fut proposée par PETERSON et CHRISTIAN.

Principe

Des granules faites d'une matière colorante imprégnée d'une substance radioactive sont enrobées du produit étudié. Elles sont données à des rats. Lors de la délitescence de l'enrobage, la matière radioactive, passant dans le milieu digestif puis dans le sang, est détectée par un compteur GEIGER. Puis l'animal est sacrifié et la matière colorante permet de localiser le point de solubilisation du produit.

Réalisation

Une expérimentation a été faite par :

HOLT - de VISSHER et MEERSSEMANN par COUVREUR

chaque granule contenait :

- Kaolin	...	0,35 g
- Amidon de froment	...	0,10 g
- Gomme arabique	...	0,05 g
- Violet de gentiane	...	0,10 g

pour 100 g - diamètre des pilules = 2,5 mm.

la masse était humectée de quelques gouttes d'une solution d'Iodure radioactive contenant :

250 μ Curie soit 2,5 μ C par granulé

- la solution d'enrobage fut la suivante :

- Acétate d'éthyl	...	67,5 g
- Alcool Isopropyl	...	67,5 g
- Acétophtalate de Cellulose	..	12 g
- Phtalate de dyéthyl	...	3 g

les granules furent enrobées de 35 couches de façon à éviter que l'enrobage entérique ne devienne lui-même radioactif, faussant ainsi les résultats.

Résultats :

ils furent reportés sur des graphiques avec :

- en abscisse le temps (en minute ou heure)
- en ordonnée. Radioactivité mesurée sur la queue de rat en coup par minute.

Fig. 1

Les mesures portent sur une durée de 5 minutes et sont répétées toutes les 10 minutes. Le "Back ground" représente le zéro de l'appareil immédiatement avant l'expérience. A l'autopsie du rat on constate que la désagrégation de la pilule s'est faite à 3 cm du pylore.

Fig. 2

Elle montre une pilule qui est restée 9 heures dans l'estomac. On peut en conclure que l'enrobage répond aux qualités en temps. Les auteurs expliquent la très minime quantité d'I₁₃₁ passée dans la circulation de l'animal soit par une contamination des couches superficielles de la pilule, soit par une légère dépression du produit.

Fig. 3

La pilule est restée bloquée dans le pylore où elle s'est désagrégée rapidement, ce qui montre la sensibilité.

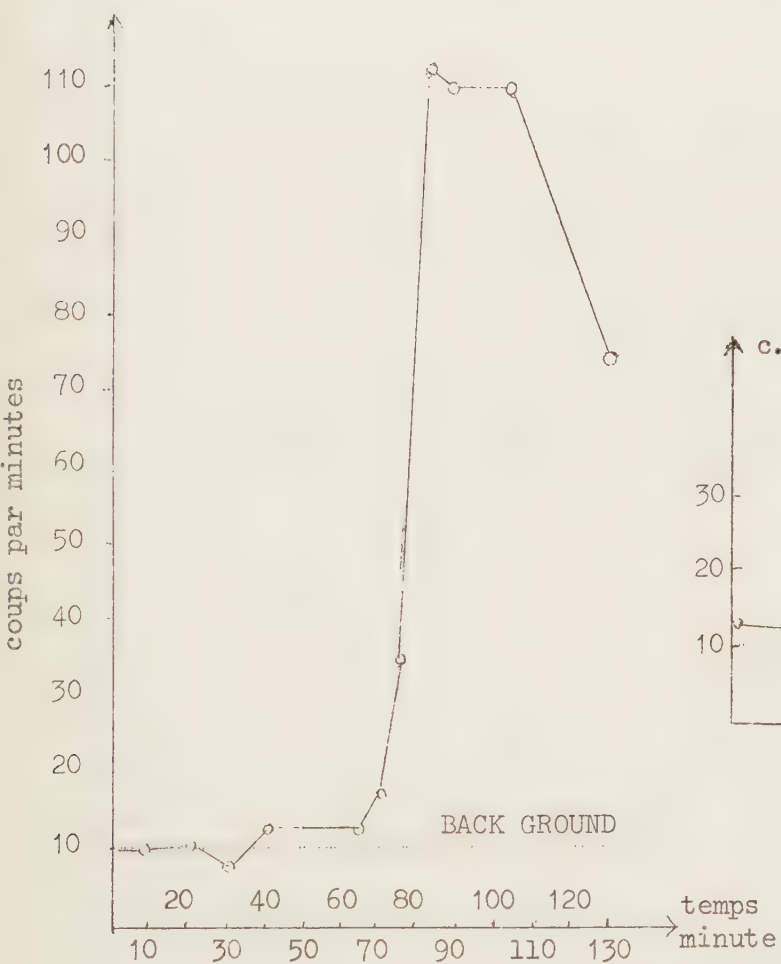


Fig. 1

Désagrégation de la pilule dans
l'intestin grêle à 3 cm du pylore

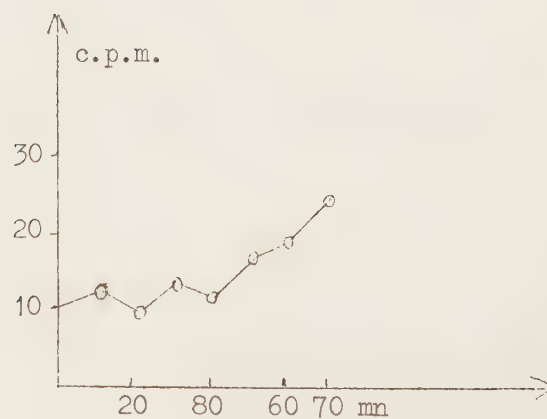


Fig. 3

Pilule restée bloquée dans le pylore

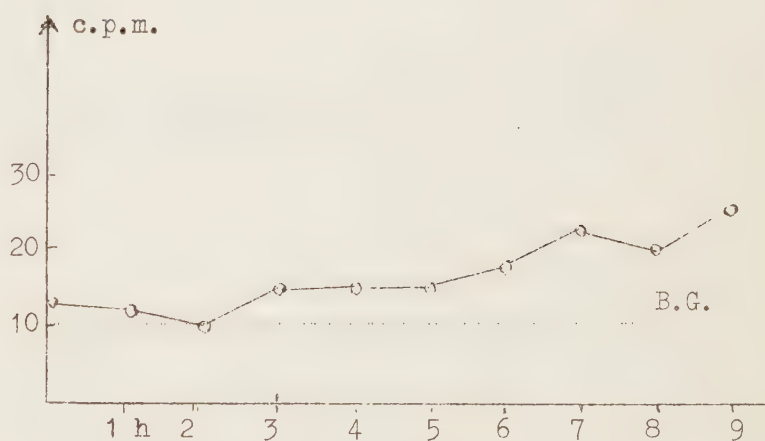


Fig. 2

Pilule étant restée dans l'estomac

Autre série d'expériences avec une solution d'Iode 131 de 500 μ Curie soit 5 μ Curie par granule.

Fig. 4

Pilule désagrégée à 37° du pylore sur une longueur totale de grêle de 67 cm.

Pilule complètement désagrégée.

Fig. 5

Pilule désagrégée à 60 cm du pylore sur une longueur de 90 cm de grêle.

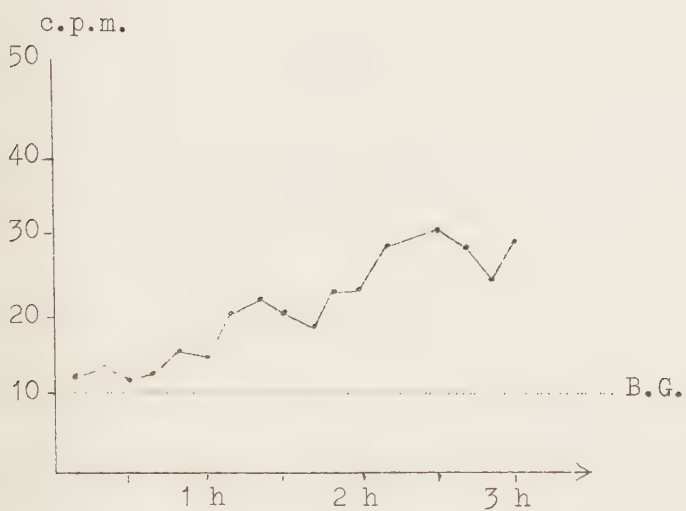
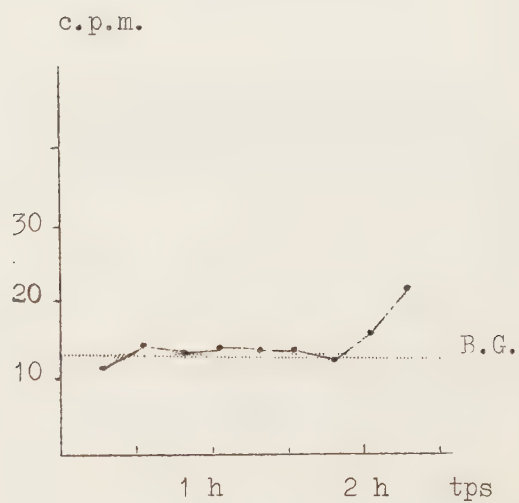
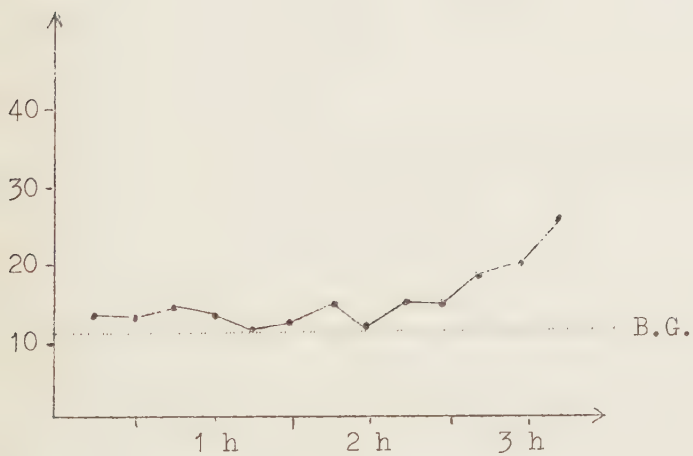
Fig. 6

Pilule désagrégée à 33 cm du pylore sur une longueur de 60 cm de grêle.

Dernière expérience avec une solution de 1.000 μ Curie d'Iode 131 soit 10 μ Curie par granule.

Fig. 7

La montée radioactive est plus forte que dans les 3 expériences précédentes car les pilules sont ici plus radioactives.

Fig. 4Fig. 6Fig. 5Fig. 7

b) Méthode du noyau radio-opaque

G. BILLAT (3) nous propose cette fois-ci une expérimentation sur l'homme.

Principe

2 comprimés de Sulfate de Baryum enrobés avec 0,15 g d'acétophtalate de cellulose sont absorbés à quelques minutes d'intervalle par un sujet sain à jeun entre 9 H.20 et 9 h.30. Des clichés sont ensuite pris à intervalles réguliers.

Résultats

Sur le cliché de 10 h.30 on constate la disparition du 1er comprimé au niveau de l'iléon. A ce moment le 2ème comprimé est toujours intact dans l'estomac. Puis ce 2ème comprimé commence à descendre dans l'intestin.

Sur le cliché de 11 h.30 il est désagrégué à peu près au même niveau que le précédent ou un peu avant.

Conclusion

D'une manière générale on peut conclure que les comprimés se sont désagrégués au plus tard dans l'iléon et que, par conséquent, le principe actif qu'il contenait avait largement le temps d'être absorbé et qu'il avait parfaitement résisté à leur passage gastrique.

Aussi, ce contrôle radiologique sur l'être humain démontre que le caractère entéro-soluble de l'acétophtalate de cellulose prouvé in vitro et sur le rat se retrouve chez l'homme.

IIIème P A R T I E

ACIDE ASCORBIQUE ENROBÉ A L'ACETOPHTALATE DE CELLULOSE

1° - ETUDE ANALYTIQUE DE LA PREPARATION PROPOSEE

Le LR 207 répond à la formule suivante :

- Acide ascorbique	0,500 g	
- Lactose		} q.s.p. 1 comprimé dragéifié terminé à 1 gramme
- Talc		
- Amidon		
- Acétophtalate de Cellulose		
- Kaolin		
- Sucre		
- Gomme arabique		
- Lévilite		
- Gélatine		
- Oxyde de titane		
- Stéarate de Magnésium		
- Cire blanche		

Cette formule a été vérifiée par Mr. FERREIRA (13 bis) dans son rapport analytique d'expertise.

2° - TOXICITE AIGUE DU PRODUIT

Nous rapportons ici les travaux du Dr. PIERRE (34 bis) qui vérifia la toxicité du LR 207.

Le corps actif, l'acide ascorbique, étant très connu, l'auteur se limita à l'étude de la toxicité aiguë du produit.

Méthode

Des rats Wister USACF, moitié mâles moitié femelles d'un poids moyen de 115 g pour les femelles et 145 g pour les mâles, à jeun depuis la veille au soir, ont reçu par gavage à l'aide d'une sonde gastrique une suspension de comprimés dragéifiés de LR 207 dans l'eau.

Deux concentrations ont été employées :

- 1 dragée dans 4 ml d'eau. Le volume administré à chaque animal (5 à 6 ml selon son poids) correspondait à une dose de 10 dragées/Kg.
- 1 dragée dans 8 ml d'eau. Le volume administré à chaque animal (de 4 à 6,6 ml selon le poids) correspondait à deux doses de 5 dragées/Kg.

Les animaux ont été observés pendant 5 jours après l'administration.

Résultats

3 rats seulement ont reçu la dose forte (10 dragées/Kg.). Nous avons dû renoncer en effet à essayer cette concentration sur une série de 10 animaux, devant l'extrême difficulté d'administration d'une suspension aussi épaisse. Aucun des 3 sujets n'est mort dans le délai de 7 jours.

Aucun des 10 rats ayant reçu 5 dragées/Kg soit 2,60 g/Kg d'acide ascorbique n'est mort ou n'a présenté de signe de morbidité pendant les 5 jours qui ont suivi le gavage.

Conclusion

Administrés à la dose de 5 dragées/Kg au rat par voie orale, les comprimés dragéifiés de LR 207 n'exercent aucun effet toxique.

Nous reprendrons ici le dossier clinique que Monsieur le Professeur BONFILS a bien voulu mettre à notre disposition pour ce travail.

Des 46 observations sur le LR 207, cet acide ascorbique enrobé à l'acétophtalate de cellulose, nous essaierons de mettre en évidence l'intérêt d'un nouvel enrobage qui permet :

- une tolérance digestive accrue
- une ascorbémie prolongée.

3° - CONSERVATION DES PROPRIETES DE L'ACETOPHTALATE DE CELLULOSE AVEC LE LR 207

Dans un chapitre précédent nous avons conclu que l'acétophtalate de Cellulose répondait bien aux caractéristiques d'un revêtement entérosoluble, néanmoins une question pourrait se poser : les enrobages à l'acétophtalate de Cellulose appliqués à l'acide ascorbique conservent-ils leurs propriétés entériques ? La réponse nous est fournie par Mr FERREIRA (13 bis) qui a établi le rapport analytique du LR 207.

I - Contrôle de la résistance pepsique :

Principe

50 dragées sont placées dans un suc gastrique artificiel de formule :

- Pepsine titrée 200	0,50 g
- Cl H officinal	0,65 ml
- Eau distillée q.s.p.	100 ml

On place le tout dans une étuve à 37° en agitant de temps en temps. Les noyaux ne doivent présenter aucune trace de délitescence après 2 heures de contact.

N.B. - Il a été jugé préférable de débarrasser d'abord les dragées de la couche de dragéification par lavage à l'eau tiède tout en respectant l'intégrité de l'enrobage.

Résultats

Selon la méthode indiquée la résistance pepsique des 50 dragées a été largement supérieure à 2 heures, et ceci pour la totalité des dragées.

II - Contrôle de la délitescence pancréatique

Principe

Les noyaux de l'expérience précédente sont lavés à l'eau, essorés sur papier filtre et plongés dans le suc pancréatique artificiel de formule suivante :

- Pancréatine	0,28 g
- Bicarbonate de Soude	1,50 g
- Eau distillée q.s.p.	100 ml

Le tout est placé dans une étuve à 37°. La délitescence doit être totale au bout de 45 minutes.

Résultats

Selon la méthode indiquée, la désagrégation de tous les noyaux a eu lieu en 30 minutes.

Conclusion

Les deux expériences nous montrent ainsi que l'acétophtalate de cellulose conserve ses propriétés entériques lorsqu'il enrobe des comprimés d'acide ascorbique.

4° - TOLERANCE DIGESTIVE

Etant donné l'inocuité bien connue de la Vitamine C, l'étude de la tolérance est limitée au problème des réactions digestives provoquées par les drogues.

En effet, les formes usuelles et habituelles de la vitamine C non protégée provoquent du fait de l'acidité de l'acide ascorbique un pourcentage relativement élevé de réactions digestives mineures mais gênantes :

- brûlures, éructations, pyrosis -

46 observations furent réunies parmi lesquelles cinq malades présentaient des troubles digestifs colitiques et gastritiques.

Chaque malade recevait de 1 à 3 comprimés de LR 207 par jour (soit 500 à 1.500 mg de vitamine C) durant des délais compris entre 8 jours et 6 semaines.

Nous n'avons observé que 5 réactions digestives seulement :

- 1) Pyrosis survenant dès le 4ème jour du traitement pour une dose de 2 comprimés par jour.
- 2) Réaction à partir du 10ème jour pour une dose de 2 comprimés par jour. En fait, bien que le traitement ait été interrompu, il est vraisemblable que l'élément responsable était d'origine alimentaire.
- 3) Pyrosis à partir du 4ème jour de traitement pour une dose de 3 comprimés par jour. Les troubles légers n'ont pas commandé l'arrêt du traitement.
- 4) Pyrosis à partir du 3ème jour pour une dose de 1 comprimé.
- 5) Quelques brûlures dès le 1er jour du traitement entrepris à la dose de 3 comprimés par jour, mais n'obligeant pas à interrompre le traitement qui est poursuivi.

On voit ainsi que la tolérance du LR 207 paraît tout à fait excellente - le produit étant très régulièrement bien supporté, même chez des sujets présentant une affection digestive.

5° - ETUDE COMPARATIVE DE L'ASCORBEMIE APRES ABSORPTION DE LR 207 ET DE VITAMINE C

Etant donné le lieu particulier du délitage des comprimés de LR 207, on pourrait émettre l'hypothèse que l'absorption de la vitamine C ne devrait pas se faire dans des conditions identiques à celles observées après absorption d'un comprimé de vitamine C simple.

En toute logique, on pourrait penser que l'élévation de l'ascorbémie se produirait plus tard après LR 207, sans que l'on puisse préjuger quoi que ce soit en ce qui concerne la durée de cette élévation.

Cette étude biologique comporte deux parties :

- Etude des variations de l'ascorbémie sur 5 heures
- Etude des variations de l'ascorbémie, 14 heures après la prise des produits.

I - Etude des variations de l'ascorbémie sur 5 heures

a/ Techniques

- Une dose de 1.500 mg de LR 207 ou d'acide ascorbique est administrée au temps 0 après dosage de l'ascorbémie. Les dosages sont répétés à la 30ème minute, 90ème minute, 3ème heure, 4ème heure, 5ème heure en ce qui concerne le LR 207.

- Pour l'acide ascorbique la même technique a été généralement utilisée, dans quelques cas des dosages ont été effectués à des temps intermédiaires entre 30 minutes et 1 h.30, les variations ont été exprimées par rapport au seul chiffre du temps 0.

- En ce qui concerne le LR 207 le chiffre de base est représenté 8 fois sur 10 par la moyenne des valeurs observées aux temps 0, 30 et 90; cette manière de faire nous a paru intéressante car les variations observées entre ces 3 temps sont de peu d'importance ou s'effectuent en baisse. En faisant la moyenne, nous pensons éliminer certaines causes d'erreur.

Dans les deux cas nous avons pris comme base l'ascorbémie du temps 0. Nous l'avons fait en raison du net accroissement de l'ascorbémie observée dans les délais indiqués.

	0	30'	90'	3	4	5
1	6,75	5,25	5,75	6,25	6,75	6,75
	Moyenne	5,75		+0,5	+1	+1
2	7,75	5,5	4,75	11,75	11,75	11,25
	Moyenne	6,00		+5,75	+5,75	+5,25
3	4	9,5	9,5	10	9,5	7,25
		+5,5	+5,5	+6	+5,5	+3,25
4	2,2	2,1	1,8	3,8	4	7,5
	Moyenne	2,00		+1,8	+2	+5,5
5	2,8	4,2	3	4,2	5	3,3
	Moyenne	3,3		+0,9	+1,7	0
6	14	9,5	11,75	19	19	19
	Moyenne	11,75		+7,25	+7,25	+7,25
7	7,75	8,50	8,50	20	12	13
	Moyenne	8,25		+11,75	+3,75	+4,75
8	2,25		5	7,5	7,5	7,5
			+2,75	+5,15	+5,15	+5,15
9 Gastrectomisé	6	7,50	7	7	8	10
	Moyenne	6,80		+0,20	+1,2	+3,20
10 Gastrectomisé	2	3,5	3	3	3	6,4
	Moyenne	2,80		+0,20	+0,20	+3,60
Moyenne des valeurs	5,55	6,17	6,00	8,25	8,65	9,17
Moyenne des variations				+3,96	+3,36	+3,90

Tableau n° 2 : Taux d'ascorbémie après prise de 3 comprimés de LR 207 (1500 mg) au temps 0.

Pour chacune des deux drogues (LR 207 d'une part et vitamine C de l'autre) 10 malades ont été testés. Cependant avec l'acide ascorbique, un malade a dû être éliminé ce qui réduit la population de ce groupe à 9 sujets.

b/ Résultats : (Fig. n° 8)

1/ LR 207 (Tableau n° 2)

Sur 10 sujets un accroissement net de l'ascorbémie a été observé 8 fois.

Dans deux autres cas l'accroissement a été médiocre (Obs. 1 et 5)

Chez 7 sujets sur 10 l'accroissement maximum était observé ou se maintenait à la 5ème heure.

Chez 3 sujets sur 10 l'accroissement maximum survenait à la 3ème heure.

Si enfin, on fait la moyenne des accroissements sur l'ensemble des cas étudiés, on peut dire que pratiquement un plateau d'élévation s'établit dès la 3ème heure et se maintient jusqu'à la 5ème heure.

2/ VITAMINE C (Tableau n° 3)

Sur les 9 malades étudiés 8 ont eu une ascorbémie à la 30ème minute.

6 fois l'accroissement, dès cette période, était net.

2 autres fois à la limite du significatif.

Par contre à la 4ème heure ou à la 5ème heure, 6 fois sur 7, l'accroissement observé par rapport au temps 0 était inférieur à celui des temps antérieurs.

Cependant, par rapport au LR 207 les accroissements maximum sont nettement supérieurs. En prenant la moyenne des accroissements, on observe que l'accroissement maximum se situe entre 90 minutes et 3 heures et qu'à partir de ce délai le taux d'ascorbémie commence à décroître.

	0	30'	40'	60'	90'	2h	3h	4h	5h
11	1,2			4,2 +3			5 +3,8		
12	6,5	10 +3,5			16,5 +10		21,5 +15	18 +11,5	
13	15,25	18,75 +3,50	20 +4,75	26,25 +11		27,25 +12			
14	4	5,4 +1,4			8 +4		10 +6	10 +6	
15	11,8	18 +6,2			18 +6,2		21 +9,2	20 +8,2	
16	7	10 +3			11 +4		10 +3	7 0	7 0
17	16	17 +1			32 +16			24,75 +8,75	22 +6
18	9	18,75 +9,75			20 +11		16,50 +7,50	15 +6	13 +4
19	4,25	11 +6,75			23 +18,75		25,75 +21,50	23 +18,75	20 +15,75
Moyenne des valeurs	8,33	12,87			18,35		15,67	16,82	15,50
Moyenne des variations		+4,20	+4,75	+7	+9,99	+12	+9,42	+8,45	+6,43

Tableau n° 3 : Taux d'ascorbémie après prise de 3 comprimés de Vitamine C (1.500 mg) au temps 0.

II - Etude des variations de l'ascorbémie, 14 heures après
la prise du produit

A/ Technique :

Là encore la dose a été de 1.500 mg soit de LR 207 soit d'acide ascorbique.

Un seul dosage a été fait après la prise des produits :
14 heures après cette prise.

Ascorbémie en mg

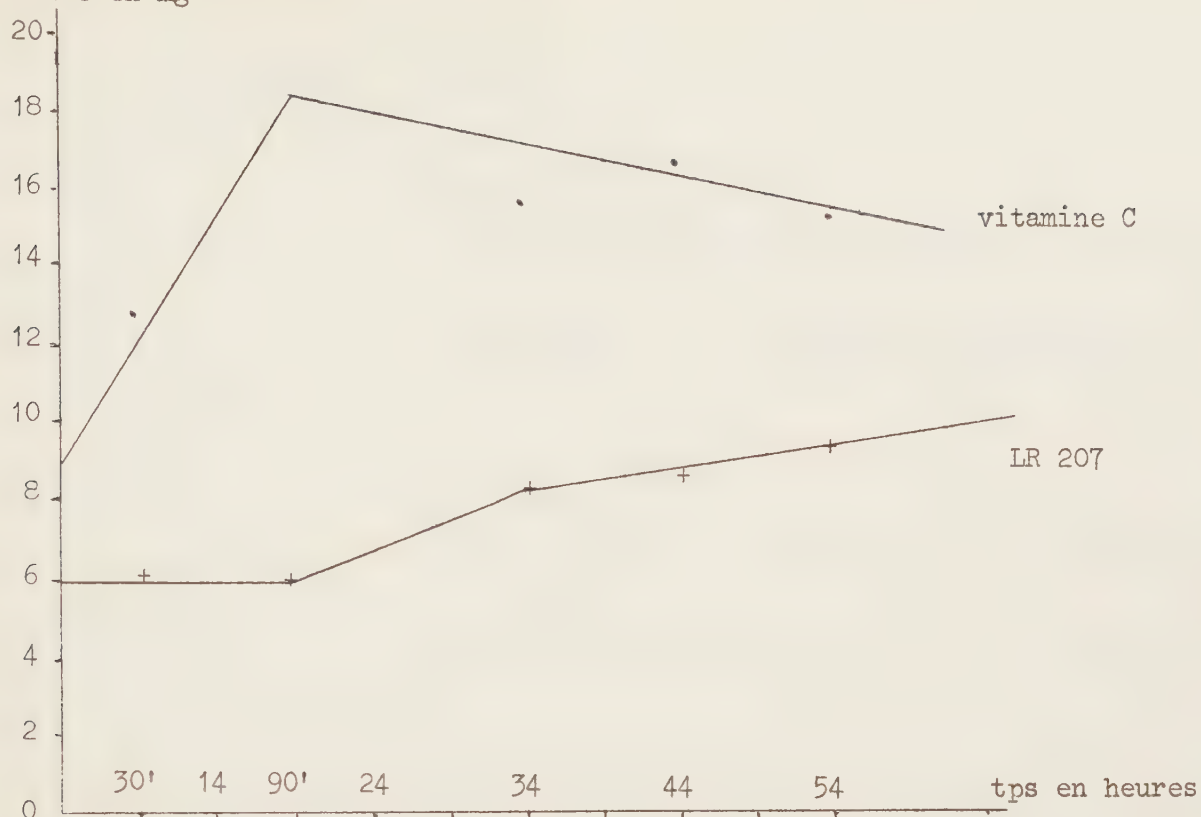


Fig. 8 -- Etude des variations de l'ascorbémie sur 5 heures après administration de 1.500 mg de LR 207 et vitamine C

Ascorbémie mg/l

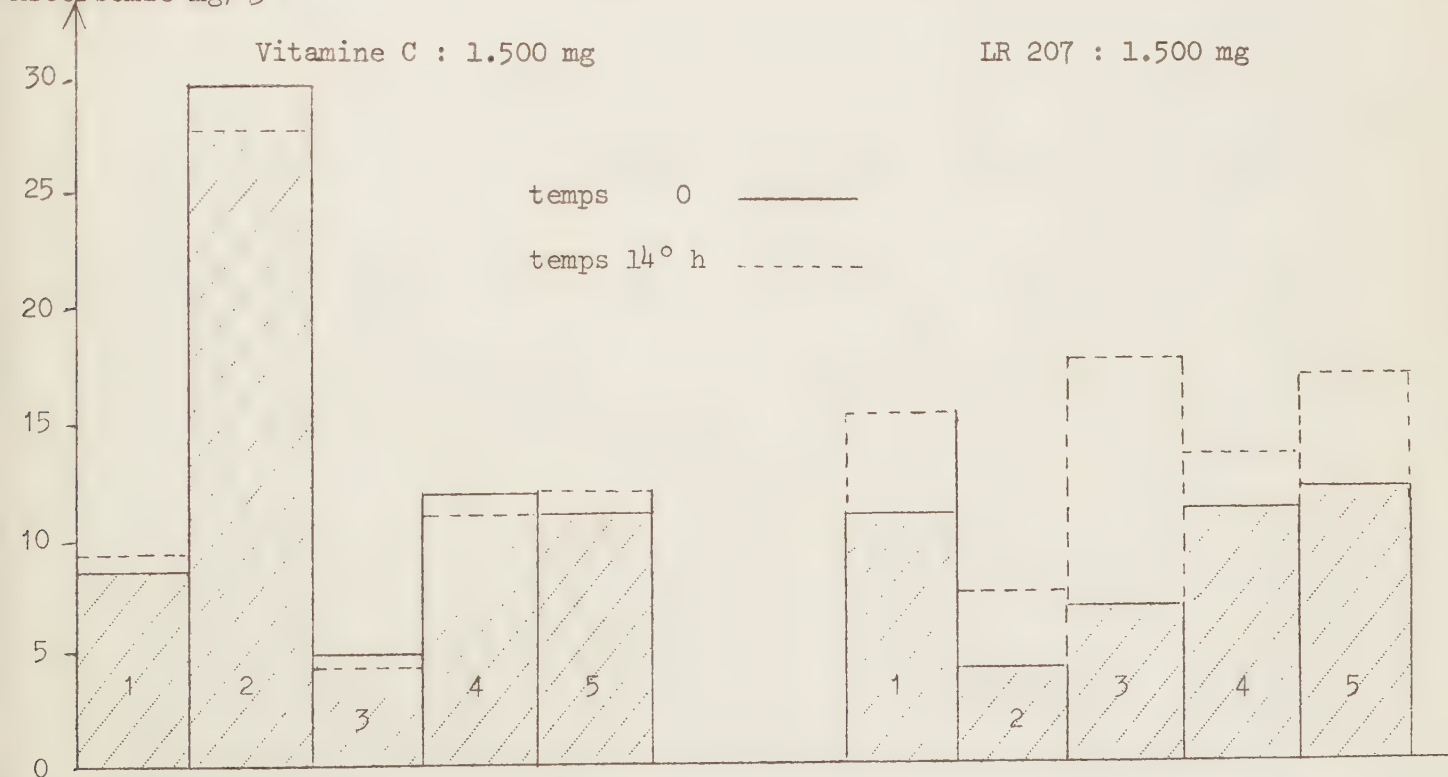


Fig. 9 -- Etude des variations de l'ascorbémie 14 h après la prise de vitamine C et LR 207

B/ Résultats (Fig. n° 9)

1/ LR 207 (Tableau n° 5)

5 fois sur 5 l'ascorbémie à la 14ème heure était supérieure à celle du temps 0.

L'accroissement est dans tous les cas notable et en moyenne de 5,15 mg.

2/ VITAMINE C (Tableau n° 4)

Dans aucun des 5 cas il n'existe d'accroissement notable de l'ascorbémie.

Les variations obtenues étant à la limite du significatif tant en baisse qu'en hausse.

Aussi, les variations de l'ascorbémie après la prise de LR 207, présentent des différences notables par rapport à celles qui succèdent à la prise d'acide ascorbique simple. Les différences peuvent se résumer ainsi :

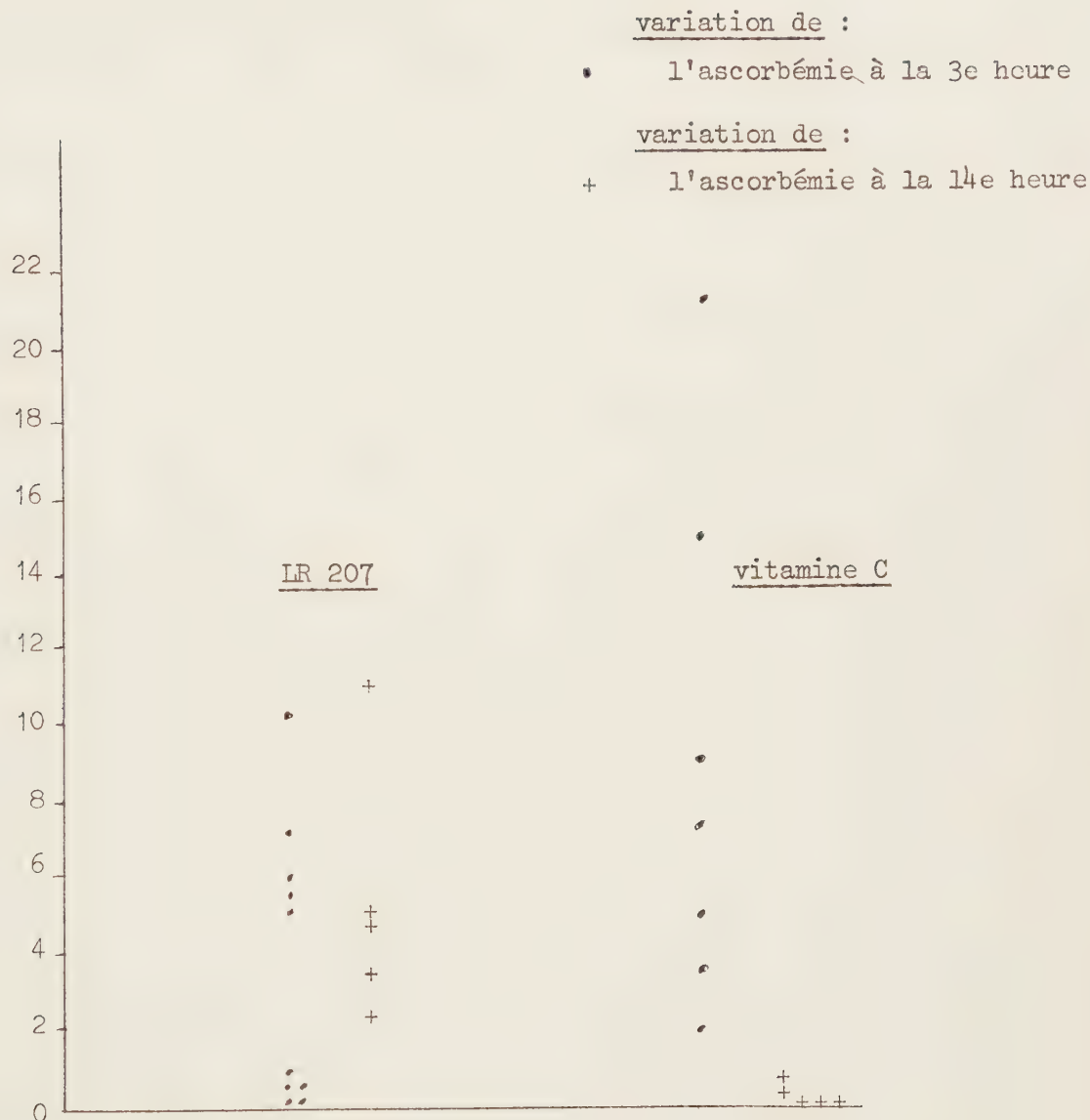
- 1°) Montée plus lente de l'ascorbémie, les variations se produisent habituellement après la 90ème minute.
- 2°) Flèche d'ascorbémie à la 4ème ou 5ème heure, inférieure.
- 3°) Ascorbémie à la 14ème heure nettement supérieure.

	Temps 0 (17h.)	Prise Vit. C	14e heure	Variation
malade 1		8,50 mg/l	9,25 mg/l	+0,75
malade 2		29,75 mg/l	27,75 mg/l	-2
malade 3		5 mg/l	4,25 mg/l	-0,75
malade 4		12 mg/l	11 mg/l	-1
malade 5		11 mg/l	12 mg/l	+1
Moyenne :		13,25 mg/l	12,85 mg/l	-0,40

Tableau n° 4V I T A M I N E C 1.500 mg

	Temps 0 (17h)	Prise LR 207	14è heure	Variation
malade 1		11 mg/l	15,50 mg/l	+4,50
malade 2		4,25 mg/l	7,50 mg/l	+3,25
malade 3		7 mg/l	18 mg/l	+11
malade 4		11 mg/l	13,25 mg/l	+2,25
malade 5		12,5 mg/l	17,25 mg/l	+4,75
Moyenne :		9,15 mg/l	14,30 mg/l	+5,15

Tableau n° 5L R 2 0 7 1.500 mg

Fig. 10

Graphique des variations de l'ascorbémie à la 3e et 14e heure après ingestion de 1.500 mg de LR 207 et vitamine C

avec le LR 207 les variations de la 3e heure et de la 14e heure sont toujours positives et pratiquement constantes.

avec la vitamine C les variations de la 3e heure sont très positives et très importantes tandis qu'à la 14e heure, les variations sont pratiquement nulles voire négatives.

On peut résumer ces constatations en disant que les variations de l'ascorbémie après LR 207 se produisent plus lentement, avec une montée moins brutale, en maintenant un plateau plus durable, qu'après absorption de vitamine C.

C O N C L U S I O N S

L'acide ascorbique représente toujours une des vitamines les plus utilisées en thérapeutique tant en raison de son action nutritionnelle que pour ses propriétés pharmacologiques générales.

Le présent travail tend à montrer l'intérêt d'un enrobage à délitescence intestinale.

L'acétophtalate de cellulose pour l'administration orale de la vitamine C, permettant d'améliorer la tolérance digestive et d'établir un taux de vitaminémie stable de manière prolongée.

- 1°) Il est tout d'abord fait rappel des propriétés biologiques, des méthodes de dosage de l'acide ascorbique ainsi que des variations des taux humoraux spontanés ou provoqués.
- 2°) Les caractéristiques chimiques et expérimentales du revêtement à l'acétophtalate de cellulose sont ensuite précisées.
- 3°) Les conséquences de l'enrobage de l'acide ascorbique par l'acétophtalate de cellulose sont analysées sur différents plans particuliers :
 - toxicité
 - conservation des propriétés de l'acide ascorbique, etc....

Nous rapportons des essais de tolérance digestive qui ont été faits sur 46 malades et qui montrent qu'il n'a jamais été observé le moindre trouble, même lors de prises prolongées, durant des délais compris entre 8 jours et 6 semaines à la dose de 1 à 3 comprimés.

Une étude comparative des variations de l'ascorbémie d'heure en heure pendant 5 heures, puis à la 14ème heure a été entreprise après administration de vitamine C simple (9 malades) et de vitamine C enrobée (10 malades).

Il apparaît que si la vitamine C simple donne un pic d'ascorbémie élevé dès la 1ère heure, celle-ci diminue par la suite pour revenir au point de départ à la 14ème heure, au contraire la vitamine C enrobée donne une élévation progressive puis un plateau qui se maintient encore à la 14ème heure.

Il semble donc bien que l'enrobage à l'acétophtalate de cellulose permette une meilleure utilisation thérapeutique de l'acide ascorbique administré par voie orale.

- B I B L I O G R A P H I E -

1. ANDRIAMALALA - Les Vitamines PARIS 1963
2. Acide Ascorbique et Déshydroascorbique Acide dans le Plasma Humain
Bioch. J. C. B 1966 100.3.66.67.
3. BILLAT G. - Contribution à l'enrobage gastro-résistant des comprimés Jouves PARIS 1957
4. BREVET KODAK PATHE - Pour l'enrobage entérique n° 851463
5. CHINN - Thèse north Western University 1938
6. COUVREUR - Enrobage moderne des pilules et dragées Vigot Frères PARIS 1954
7. DELBARRE, TIFFENEAU, BROUILLET, DELASSUE - Semaine thérapeutique, 1965 p. 578
8. DIFS, H, Acta Med. Scand. Suppl. 110 - 1940
9. EEKELEN V, EMMERIE A, JOSEPHY B et WOLP R, KLIN Wschr 13.546 - 1934
10. EINHOSEUR. Ges. exp. PHYSIOL 98.461 1936
11. EMMERIE et EEKELEN, Zeitschr G. Vitam. Forsch 6.150 1937
12. FARMER ABT Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 32.1625.146 1936
13. FARMER ABT et CHINN. Quart. Bull. North Western. Unir. School. 14.114. 1940
- 13 bis. FERREIRA - Rapport d'expertise analytique
14. GIROUD et RATSIMANANGA - Acide ascorbique et Vitamine C PARIS 1942
15. GLOBUS J. Journal de Pharmacie belge - 1949 110 128
16. GRABER, DUVERNAY, LARREA, BOUJOT, DESFAIT et CARRON - Rhumatologie 1961 5.131 - 137
17. GUIBERT et PREAU - Acide ascorbique dans le Plasma - Presse Médicale 1952 60.135.137
18. GUINANT - Physicochimie de l'Acide ascorbique - Thèse Fac. Sciences PARIS 1944
19. HAROLD, C. HODGE. Journal of pharm. and therap. Vol. 80 - Mars 1944 n° 3 241.249
20. HIATT - Brevet HS. 2.199.768.1940
21. HUYN. THANT VAN - Thèse Med. Paris
22. KASTLIN G.J. et SCHLESINGER C.R. Am. J. Path. 10.663. 1940
23. LAFARGUE - DOUTARD - Thèse Med. PARIS 1964
24. LECLERC - GUZZI Nicole - Vitamine C et Légume - Thèse PARIS 1959
25. LEMONNIER GERARD - Vitamine C et Grossesse - Thèse PARIS 1955
26. LION Michel - Thèse Med. PARIS 1959
27. LUDDEN JB., FLEXNER J. et WRIGHT I.S. Am. J. dig. dis. 8.249.1941
28. LUND et LIEK, KLIN. Wschr. 16.555.1937
29. MALN, EMERSON et HIATT - Cellulose. Acetophthalate as an enteric coating. Mat. Jour. Am. Ass.
1951. 40.520.525
30. MALN, GENUING, RUCHMY - Analytical chimie. 25.II.1953.245.249
31. MARCHE J. Thèse Med. PARIS - Ascorbémie
32. NICHOLSON et CHORMOCH F.W. J. Clin. Inresting 21.505.1942
33. PARROT et COTEREAU - L'économie de l'Acide Ascorbique dans l'organisme Rev. Int. de
Vitam. 1957. 27.345.364
- 33 bis. POISBEAU - Thèse Pharmacie NANTES 1963
34. POTTIER. Etude comparative des taux sanguins et urinaire de Vit. C au cours des épreuves
de saturation - Thèse PARIS 1942
- 34 bis. PIERRE - Rapport d'expertise toxicologique
35. RATSIMANANGA - Acide ascorbique et travail - Thèse Science Nat. PARIS 1939
36. RECENTS PROGRES EN VITAMINOTHERAPIE - Presse Médicale 2857 - 1965
37. REINERT - Absorption intestinale chez le vieillard - Thèse Med. STRASBOURG 1954
38. SCHIRARDIN H, METAIS P., WARTER J. - Absorption intestinale chez les gastrectomisés.
An. Biol. Clin. 1962 20.795.800
39. STEPP et SCHROEDER KLIN. Wschr. 14.147.1935
40. STEPP et SCHROEDER KLIN. Wschr. 18.414.1939
41. SZENT GYORGI - Ac. Ascorbique - Bull. Soc. Chim. Biol. 1933, 15.694.705
42. SZENT GYORGI - Bull. Soc. Chim. Biol. 1938 20.846.858
43. THIERS - VITAMINES - MASSON - 1956
44. TROJANI Jean - Ascorbémie et Cancer - Thèse BORDEAUX 1952 - 1953
45. VALAT - J.D. - Carence en vitamine C chez le vieillard - Thèse Med. TOULOUSE 1964.

